

Synthesis of ligands for the development of astatine 211 organometallic complexes for alpha therapy

Context:

Astatine (At, Z = 85), the heaviest halogen of the periodic table, exists only as radioactive isotopes and is the rarest naturally occurring element on Earth. Its isotope of molecular weight 211 shows all the characteristics of the perfect targeted alpha therapy candidate:¹ an intermediate half-life (7.2 hours) and a simple decay pattern (emission of a unique alpha particle per atom), if one can vectorize it into a stable molecule.

Laboratory:

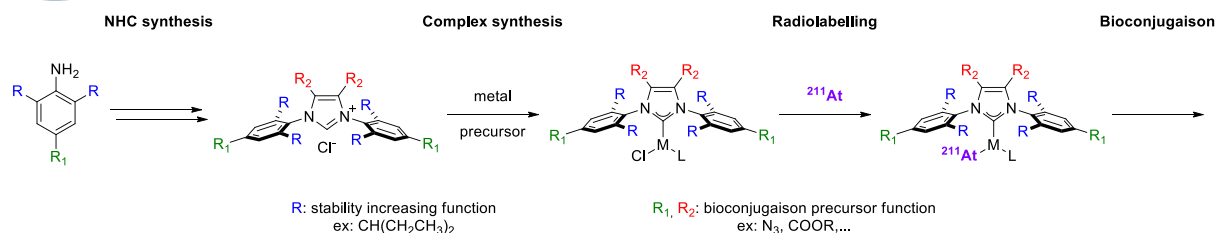
The Nantes Nuclear Oncology Team (INSERM 1307) of CIRCI²NA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée, Nantes Angers) is developing radiolabelled biomolecules, vectorized for cancer imaging and treatment. The chemistry group of the team focuses on coming up with synthetic strategies toward radiolabelled molecules equipped with precursor functions for coupling with naturally life-chemistry abundant groups, such as primary amines (lysines) or thiols (cysteine).

The team is a world renowned expert in astatine-211 chemistry.² The developed radiolabelling methods, especially *via* arylodonium salts³ or arylboronic acids⁴ allows the introduction of astatine on an aromatic ring, but this strategy suffers from the poor stability of the resulting astatoyl bond.⁵ Therefore, alternative approaches are presently being studied among the team.

Project :

The proposed internship is part of the development of the said alternative approaches. Preliminary results show the potential of metal *N*-heterocyclic carbenes (NHC) complexes as precursors for the radiolabelling through chloride/astatide exchange. The project thus has several objectives:

- Synthesize and characterise new NHCs to increase the *in vitro* stability of the metal astatine bond.
- Synthesize and characterise variant NHCs introducing bioconjugation precursor functional groups (click chemistry reactive groups, as an example) to aim for *in vivo* studies)
- Prepare and characterise the organometallic complexes derived from the new NHCs



This project is mostly about organic and organometallic syntheses. However, depending on the advancement, the student might be brought to try the radiolabelling of their complexes in the team's radioactivity lab themselves.

Expected student:

We are looking for a highly motivated second year master student for a six months internship starting between January and April 2025, specialized in organic chemistry, with some practical experience of the main methods of organic synthesis, purification (column chromatography, recrystallization) and characterisation (proton and carbon NMR, TLC,...). Some skills in redaction and presentation would be appreciated. No knowledge or skill in radiochemistry or nuclear medicine is required.

References:

- 1) M. Vanermen, M. Ligeour, M.-C. Oliveira, J.-F. Gestin, F. Elvas, L. Navarro, and F. Guérard, Astatine-211 radiolabelling chemistry: from basics to advanced biological applications. *EJNMMI radiopharm. chem.* **2024**, 9, 69. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00298-4>.
- 2) F. Guérard, C. Maingueneau, L. Liu, R. Eychenne, J.-F. Gestin, G. Montavon and Galland, Advances in the Chemistry of Astatine and Implications for the Development of Radiopharmaceuticals. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54 (16), 3264–3275. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00327>.
- 3) F. Guérard, L. Navarro, Y.-S. Lee, A. Roumesy, C. Alliot, M. Chérel, M.W. Brechbiel and J.-F. Gestin, J.-F. Bifunctional Aryliodonium Salts for Highly Efficient Radioiodination and Astatination of Antibodies. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5975–5980. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.022>.
- 4) M. Berdal, S. Gouard, R. Eychenne, S. Marionneau-Lambot, M. Croyal, A. Faivre-Chauvet, M. Chérel, J. Gaschet, J.-F. Gestin and F. Guérard, Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with arylboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 1458-1468. <https://doi.org/10.1039/D0SC05191H>.
- 5) D.S. Wilbur, M.-K. Chyan, D.K. Hamlin, R.L. Vessella, T.J. Wedge and M.F. Hawthorne, Reagents for Astatination of Biomolecules. 2. Conjugation of Anionic Boron Cage Pendant Groups to a Protein Provides a Method for Direct Labeling that is Stable to in Vivo Deastatination. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 1226–1240. <https://doi.org/10.1021/bc060345s>.

Contact:

Applications are to be sent to sebastien.quillet@univ-nantes.fr and francois.querard@univ-nantes.fr.

Synthèse de ligands pour le développement de complexes organométalliques d'astate ²¹¹P pour l'alpha thérapie

Contexte :

L'astate (Z = 85), l'halogène le plus lourd du tableau périodique, n'existe que sous forme d'isotopes radioactifs et est l'élément naturel le plus rare sur Terre. Son isotope de masse molaire ²¹¹P présente toutes les caractéristiques du parfait candidat pour l'alpha thérapie ciblée :¹ une demie-vie intermédiaire (7,2 heures) et un schéma de décroissance simple (émission d'une unique particule alpha par atome), pour peu qu'il puisse être vectorisé de façon stable.

Laboratoire :

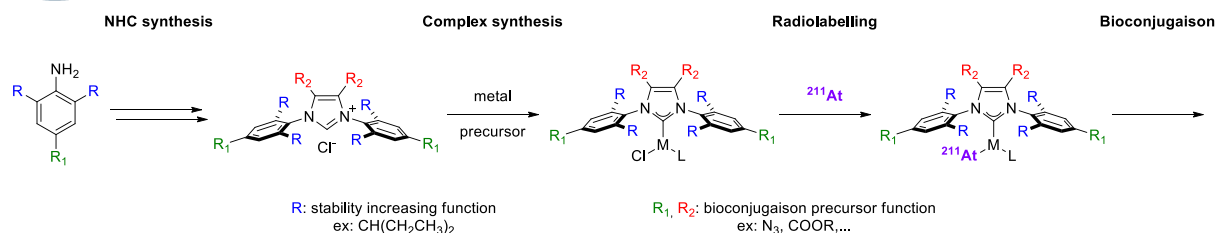
L'équipe d'oncologie nucléaire (INSERM 1307) du CIRCI²NA (Centre de Recherche en Cancérologie et Immunologie Intégrée, Nantes Angers) développe des biomolécules radiomarquées et vectorisées pour l'imagerie et le traitement de différents cancer. Le groupe de chimie de l'équipe travaille à proposer des stratégies de synthèse vers des molécules radiomarquées équipées de fonctions couplables avec des groupements chimiques naturellement présents dans la chimie du vivant, comme les amines primaires (lysines) ou les thiols (cysteine).

L'équipe est en particulier un expert mondial reconnu de la chimie de l'astate-²¹¹P.² Les méthodes de radiomarquages développées, notamment *via* les sels d'aryliodonium³ ou les acides arylboroniques,⁴ permettent d'introduire l'astate sur un cycle aromatique, mais cette stratégie se heurte à l'instabilité *in-vivo* de la liaison astatoaryl générée.⁵ D'autres approches sont donc en cours d'étude au sein de l'équipe.

Projet :

Le stage s'inscrit dans le cadre du développement d'une de ces nouvelles approches. Des résultats préliminaires montrent le potentiel de complexes organométalliques avec des ligands de type carbenes N-heterocycliques (NHC) comme précurseurs pour le radiomarquage par échange chlore/astate. Le stage aura donc plusieurs objectifs :

- Synthétiser et caractériser de nouveaux NHCs pour améliorer la stabilité *in vitro* de la liaison métal astate.
- Synthétiser et caractériser des variantes de ces NHCs fonctionnalisés, d'abord symétriquement puis asymétriquement, en vue de la bioconjugaison (notamment *via* la chimie click) afin de pouvoir évoluer vers des tests *in vivo*.
- Préparer et caractériser les complexes organométalliques associés aux nouveaux NHCs.



Ce projet consiste essentiellement en des synthèses organiques et organométalliques. Cependant, selon l'avancée du projet, l'étudiant.e pourra être amené.e à tester les radiomarquages des complexes préparés dans la plateforme de radioactivité de l'équipe.

Profil recherché :

Nous recherchons un.e étudiant.e motivé.e de Master 2, spécialisé.e en chimie organique, pour un stage commençant entre Janvier et Avril 2025, avec une expérience pratique des méthodes de synthèse organique, de purification (chromatographie sur colonne, recristallisation) et de caractérisation (RMN du proton et du carbone, CCM,...). Des compétences en rédaction et présentation (français et anglais) sont appréciées. Aucune connaissance ou expérience en radiochimie ou en médecine nucléaire n'est requise.

Références :

- 6) M. Vanermen, M. Ligeour, M.-C. Oliveira, J.-F. Gestin, F. Elvas, L. Navarro, and F. Guérard, Astatine-211 radiolabelling chemistry: from basics to advanced biological applications. *EJNMMI radiopharm. chem.* **2024**, 9, 69. <https://doi.org/10.1186/s41181-024-00298-4>.
- 7) F. Guérard, C. Maingueneau, L. Liu, R. Eychenne, J.-F. Gestin, G. Montavon and Galland, Advances in the Chemistry of Astatine and Implications for the Development of Radiopharmaceuticals. *Acc. Chem. Res.* **2021**, 54 (16), 3264–3275. <https://doi.org/10.1021/acs.accounts.1c00327>.
- 8) F. Guérard, L. Navarro, Y.-S. Lee, A. Roumesy, C. Alliot, M. Chérel, M.W. Brechbiel and J.-F. Gestin, J.-F. Bifunctional Aryliodonium Salts for Highly Efficient Radioiodination and Astatination of Antibodies. *Bioorg. Med. Chem.* **2017**, 25, 5975–5980. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2017.09.022>.
- 9) M. Berdal, S. Gouard, R. Eychenne, S. Marionneau-Lambot, M. Croyal, A. Faivre-Chauvet, M. Chérel, J. Gaschet, J.-F. Gestin and F. Guérard, Investigation on the reactivity of nucleophilic radiohalogens with arylboronic acids in water: access to an efficient single-step method for the radioiodination and astatination of antibodies. *Chem. Sci.* **2021**, 12, 1458-1468. <https://doi.org/10.1039/D0SC05191H>.
- 10) D.S. Wilbur, M.-K. Chyan, D.K. Hamlin, R.L. Vessella, T.J. Wedge and M.F. Hawthorne, Reagents for Astatination of Biomolecules. 2. Conjugation of Anionic Boron Cage Pendant Groups to a Protein Provides a Method for Direct Labeling that is Stable to in Vivo Deastatination. *Bioconjugate Chem.* **2007**, 18, 1226–1240. <https://doi.org/10.1021/bc060345s>.

Contact:

Candidatures à envoyer à sebastien.quillet@univ-nantes.fr et francois.querard@univ-nantes.fr.